

3. HIV と免疫異常

服部 俊夫

レトロウイルス感染症における免疫

疫病から免れるという意味の免疫学を HTLV-I 研究に当てはめてみると、矛盾することの方が多くには多くの研究者が気づいている。免疫系が明らかに HTLV-1 を認識して、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) や抗体を産生させたという痕跡は確かに感染者中に存在する。しかしそれらの痕跡が HTLV-I 感染を阻止したとか、病気の発生を防いだという証左は極めて乏しい。それに反して、免疫系は HTLV-I とともにある種の T 細胞を増殖させ、またその中から生じた癌細胞である ATL 細胞の増殖の場を提供しているということに関しては百花繚乱の成果を見出すことができる程、HTLV-I と免疫系は共同作業をしている。HIV 感染症をみてみると免疫系との親和性はより多様な段階でなおかつ蛋白レベルで語られることが可能になってきている。本稿ではそれらの現状を踏まえ、HIV の免疫異常に関して概説したい。

急性 HIV 感染症と HIV の性状

ウイルスに感染するとその個体は、感染ウイルスに対して強い免疫反応を生じて急性症状を呈するが、HIV 感染症においては、異型リンパ球の出現、リンパ節の腫脹等の伝染性単核球様の症状が基本である¹⁾ (表 1)。HIV は細胞に侵入する際には膜表面の CD 4 抗原に加えて補受容体としてケモカインレセプターを必要とする。これらのウイルスは CCR 5 と CXCR 4 を使用するものに大別され、それぞれを R 5 あるいは X 4 として両方を使用するものを R 5 X 4 と呼ぶ。これらのウイルスは感染者の体内においては多様であるが、最初に感染が成立した際には CCR 5 を主として使用する均一なウイルスが分離される。末梢血、へんとう、リンパ節、直腸からそれぞれ分離されたウイル

スの解析でもそのウイルスは非常に似通っている²⁾。この指向性は HIV 膜蛋白である gp120 の第 3 番目の可変領域 (V 3 loop) の変異に依存する。この領域をコードするアミノ酸のチャージが X 4 では高く、R 5 では低いとされている。体内に侵入した HIV は多くの場合、最初に樹状細胞 (DC)・マクロファージに感染するので、R 5 が主となると思われる。いずれにしろ感染後数ヶ月にはウイルスと宿主の平衡状態がもたらされ、血漿中のウイルス量がセットポイントとして決定される。しかしながらこの量を決定する因子は規則性がない。恐らく多数の因子が拘わって平衡状態に達するのであろうと思われる。それらの因子を考慮する上で免疫細胞に作用する多数の制御因子が挙げられる³⁾。(図 1) その中でも最もよく知られているのは Nef 蛋白であり、CD 4 分子と MHC-class I の発現低下をもたらす。CD 4 の発現低下は一見ウイルス感染の低下をもたらすように見えるが、実は Envelope が限られた CD 4 に吸着されてしまうことを防ぎ、ウイルスの拡散が増加するのである。MHC-class I の発現低下も CTL によるウイルス感染細胞の認識を防ぎ、ウイルスにとっては好都合の状況が生み出される。これらの発現低下誘導機構は詳細に解明されている。さらに Nef が細胞の活性化に関与することも明らかになっている。Nef 遺伝子だけを発現するトランスジェニックマウスがエイズ様症状を発現し、その機構として、胸腺の活性化であることも明らかになってきた。HIV の発現を制御する Tat 遺伝子もウイルスの複製を制御する遺伝子である。しかしながら Tat はケモカインの 1 種である MCP と相同性を有してマクロファージを刺激し、遊走させることができる。これにより非感染細胞

表 1 HIV-1 感染急性期症状と頻度 (%)

・発熱 (>80-90)	・盗汗 (50)
・全身倦怠 (70-90)	・無菌性髄膜炎 (24)
・発疹 (>40-80)	・口腔内潰瘍 (10-20)
・頭痛 (32-70)	・性器潰瘍 (5-15)
・リンパ節腫大 (40-70)	・血小板減少症 (45)
・咽頭痛 (50-70)	・白血球減少 (40)
・筋肉痛関節痛 (50-70)	・肝由来酵素上昇 (21)
・吐き気、嘔吐、下痢 (30-60)	

東北大学大学院医学系 感染病態学分野
(〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 1-1)

Immunobiology of HIV infection

Toshio Hattori

Department of Respiratory & Infectious Diseases School
of Medicine Postgraduate Division Tohoku University
1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan

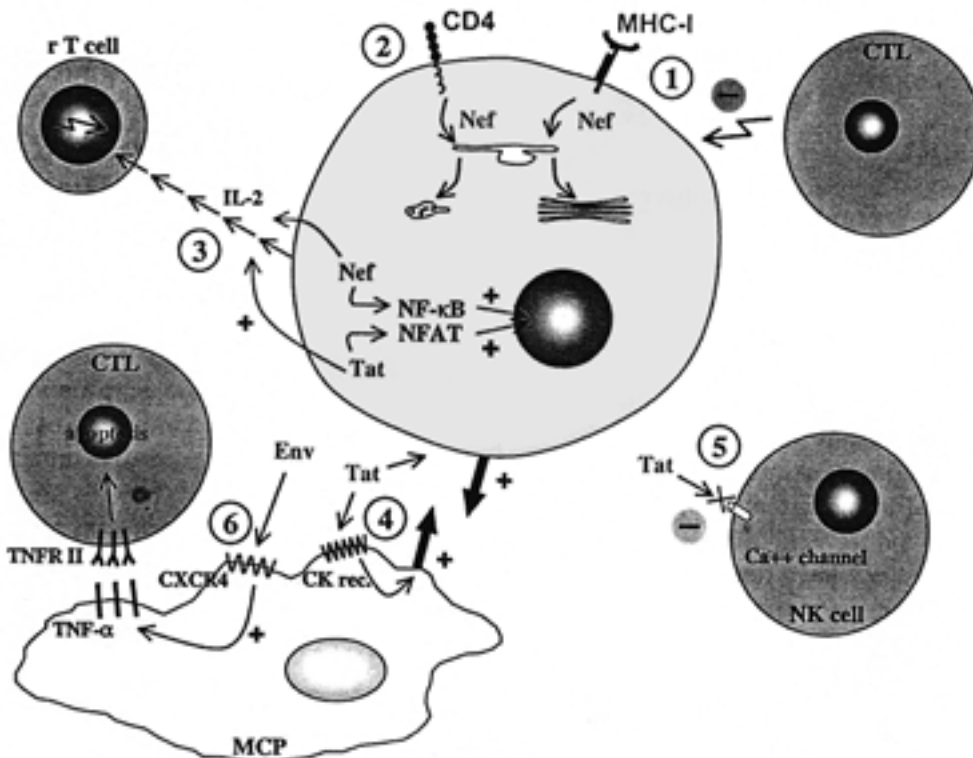


図1 HIV 蛋白の免疫調節作用

中心の HIV 感染細胞が、Nef, Tat, Env などの分子を産生する。

①②. Nef が MHC-I と CD 4 分子を低下させる。③Nef, Tat が協調して細胞を活性化し、IL-2 を産生させる。④細胞外 Tat 分子がケモカイン受容体に作用し、マクロファージを遊走させる。⑤Tat は NK 細胞に作用しカルシウムチャンネルをブロックする。⑥X 4 ウイルスの Env は CXCR 4 に作用し、TNF を産生させ、CTL をアポトーシスさせる。

を呼び寄せることもできるし、既感染細胞をより遠くの組織に遊走させ、感染細胞を増加させることもできる。更に X 4 由来の Env 遺伝子はマクロファージからの TNF 産生を促しさらに CD 8 細胞の TNF 受容体を増加させることにより、CD 8 細胞のアポトーシスを誘導することができる。これらのことは R 5 から X 4 に移行すると CD 4 細胞の減少が加速していることと関係しているかもしれない。

慢性感染期への移行

HIV の急性期感染症で感染者が死亡することは殆どなく、感染期は慢性期に移行する。通常の感染症においては、例えばヘルペス単純ウイルスにおいて、ウイルスは完全に体内から消失しないが、病原体は不活動の状態になる。しかし HIV の場合は臨床的に不顕性であってもウイルスの増殖は継続して生じる共存状態が長期間続くという極めて異例な状態となる。通常はこのような共存状態は10年間で免疫系の破綻をきたすが、稀ではあるがこのような状況を長期間継続する場合があります、長期無進行症候者と呼ばれている。このような病態の維持には強い抗 HIV 作用をもった CD 8 細胞が関与しているといわれている。勿論抗原特

異的な CTL が抗ウイルス作用をもつことは以前より知られていたが、それらの細胞が CD 8 antiviral factor (CAF) を分泌することが知られていた。ごく最近、抗菌ペプチドとして古くから知られている α defensin が CAF にあたるとして注目されている⁹⁾。その活性は低いので、CAF 活性の全てを説明できるか否かは不明であるが、defensin がその抗菌作用から innate immunity に関与しているばかりでなく、1. 感染部位への DC の遊走促進。2. Defensin は抗原と結合して抗原の Uptake を促進する。3. DC は TNF や IL-1 の産生を通じて、Defensin により成熟する。4. Defensin は Effector T 細胞を感染組織に遊走させ、Adaptive Immunity を促進する。これらの多様な機能をもった物質がその作用を通じて抗 HIV 機能を発揮するのであるか今後の興味深い展開が予測される。

慢性期の免疫動態

慢性期では無症候期であるが、リンパ節には大量のウイルスが存在し、濾胞の過形成が生じている。そして CD 4 細胞数が次第に減少し、免疫不全を主徴とした、様々な免疫異常をもたらすことになる。持続するウイルスの存在に

表2 CD4陽性細胞の産生障害と破壊亢進

●産生障害のメカニズム
HIV感染による胸腺や骨髄のリンパ球前駆細胞のアポトーシス 造血環境のサイトカインネットワーク変化による造血能低下 骨髄への日和見感染や悪性腫瘍の浸潤による造血能の低下 抗HIV薬による骨髄抑制
●破壊亢進のメカニズム
HIV感染細胞の細胞膜がHIV遺伝子産物によって不安定化 HIV特異的T細胞やNK細胞による感染細胞の破壊 感染細胞のアポトーシスの誘導 HIV感染細胞が持つ付近の非感染細胞との融合作用

より免疫・炎症系が常に活性化された状態となる。また血中IL-6濃度が高く、B細胞の活性化とEBVの関与によりHIV感染者にB細胞リンフォーマが発生する。またマクロファージを含む活性化された細胞から炎症性サイトカン、インターフェロン、可溶性IL-2受容体、などが分泌されるし、感染がなくてもHIV envelope 蛋白はCD4分子やケモカイン受容体に作用し、刺激によりカルシウム流入を惹起させリン酸化を生ずる。また細胞の活性化によりウイルスの複製は高まり、感染量は増加し、病態は悪化する。これらの活性化により自己抗体が生産されることもある。そして関節炎、SLE様症状、多発性筋炎、シェーグレン症候群、貧血、血小板減少症といった自己免疫症状が惹起されることがある。またリンパ球、血小板、好中球などへの抗体の存在が認められる。カルジオリピン、CD4分子、CD43分子、C1q-A、T細胞抗原受容体、Fas、変性コラーゲン、IL2などに対する抗体の存在がよく認められる。しかしながら、HIV感染者に統計的にSLEやRA患者の発生率が高いことはない。逆にHIV感染により自己免疫症状が消退したという症例も存在する。関節炎の症状はスタンダードな治療により軽快するが、免疫抑制剤の投与は免疫不全を更にすすめることもあるので注意を要する。

HIVに対する免疫不応答

持続する抗原刺激が慢性的に継続すると細胞はアポトーシスを生ずる。CD4細胞はCD4分子がgp120やgp120/anti-gp120複合体を介した刺激と、T細胞受容体を介した刺激を受ける。ウイルス制御遺伝子のNef、Vpu、Vprもアポトーシスを誘導する。またCD8細胞とB細胞もアポトーシスを生ずる。しかしCD4陽性T細胞が減少するメカニズムは、単純ではない⁵⁾。(表2)最近になりHIV特異的なメモリーT細胞が他の細胞よりもウイルス抗原を多量に保有していること及び急にHAART治療を中止するとこのメモリーT細胞中のウイルス抗原が他の細胞に較べてより増加することなどが明らかになってきた⁶⁾。これらのことはHIV特異的な免疫反応の欠落を暗示している。現に様々な免疫細胞がHIV特異的な反応を起こせな

くなっているがその原因は明らかではない。Zolla-Paznerらは、gp120のCD4結合部位に対する抗体の存在がアネルギーの誘導に効果的であるとのユニークな説を提唱している⁷⁾。この筆者らはgp120の様々なエピトープに対する抗体を保有しているが、当該エピトープの抗体(gp120CD4BD)とgp120よりなる免疫複合体のみがCD4細胞のgp120に対する増殖反応と γ -IFNの産生を抑制した。その理由としては、抗体の存在下ではgp120のマクロファージによる抗原のプロセッシングが阻止される可能性が挙げられた。

不完全なCD8細胞

一般的な急性ウイルス感染症においてはEffector CD8細胞の急激な増殖が生じ、伝染性単核球症様のリンパ節腫大や異型リンパ球の出現などがみられる。増殖したCD8細胞がウイルス感染細胞を殺し、その刺激によりCD8細胞はアポトーシスで死ぬ。そのうちの一部はメモリー細胞となり、長期間個体中に存在する。CD8細胞の標的細胞の殺傷効果は感染ウイルスにより差が生ずるが、CD8細胞は γ -IFNやTNFを分泌したり、標的細胞のウイルス抗原や、MHC Class I、IIの抗原発現を調節し殺傷する。しかし疾患の自然経過からみるとCD8細胞の機能は不十分であることは明らかで、100億個のウイルスが無症候期においても毎日産生される。最近開発されたT細胞抗原受容体に認識されるテトラマーを用いると感染者から分離したCD8細胞の抗原特異的な細胞を測定できる。同一感染者でCMVとHIVで比較してみると同じ程度の抗原特異的なCD8細胞が表面にいるのにも拘わらずHIVに対する殺傷効果は極めて弱いことが確認された。しかしIL-2でその効果の増強が見られることよりCD4細胞の関与があることは明らかであるが、その他にもHIVに感染した抗原提示細胞の機能不全もその理由の一つに挙げられる。DC上のDC-SIGNに結合したHIV-1 gp120はCD4T細胞への感染を増強しCD4細胞不全を生ずる。またHIV感染者のマクロファージはT細胞を刺激する分子の発現が低下し、アポトーシスを生ずる分子の増強が認められる。(図2) HIV感染者から由来したマクロファージはMHCクラスIIと補受容体のCD80とCD86発現が低下する。さらに、fas、fasL及びCD16などのアポトーシスや刺激をもたらす分子が増加している。またこれらの細胞はIL12の産生が低下し、反対にIL10の産生増加が見られ、Th1反応の低下がみられる。さらに慢性HIV感染者のCD8細胞はCMV感染標的細胞に遭遇した際には感染細胞を殺傷することができるが、HIV感染細胞に対してはPerforinを発現することができず、殺傷能力を発揮できないとしている。その原因として、CD8細胞のEffectorであるCCR7-細胞が前者においてはCD45RA-が主であるが、後者においてはCD45RA+が主であり、HIV特異的

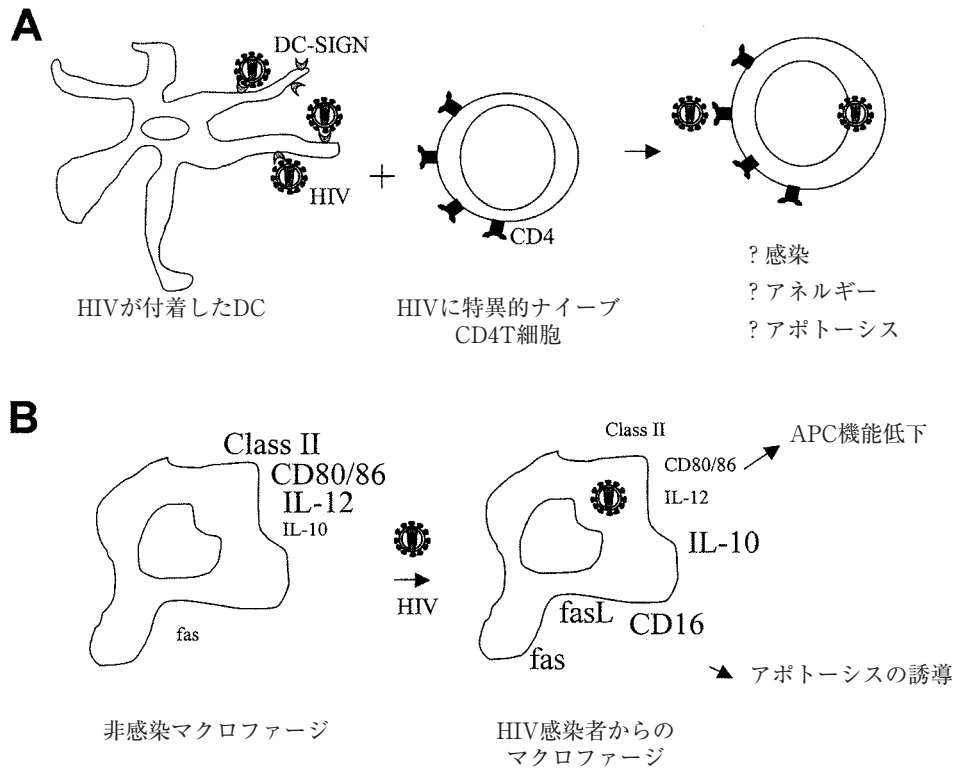


図2 HIV感染者のDCとマクロファージは抗原提示機能が低下する
 A：DC上のDC-SIGNに結合したHIVのgp120はCD4T細胞への感染を促進したりその活性を抑制したりする。
 B：HIV感染者由来のマクロファージはT細胞を刺激する分子が減弱し、アポトーシスを促進する分子の発現が昂進している。ラベルの大きさが正常との比率を示している。

CD8細胞においては、キラー細胞の分化障害があることが示唆された⁸⁾。さらに感染者の細胞を解析すると以下の如くの異常所見がCD8細胞において観察される。1.HIV-1特異的テトラマー結合細胞のうち、そのテトラマーで γ -IFNを産生できる細胞は25%しかいない。2.CD3 ζ 鎖とCD28分子の発現低下があり、抗原認識不全が推測される。3.刺激伝達系の異常が存在し、lck, fyn,あるいはZAP70は長期生存者以外のHIV感染者では軒並み減少している。4.活性化CD8細胞膜表面上にはnatural killer (NK) cell-inhibitory receptors (NKR)という抑制性の受容体が発現している。5.NKRの発現を増強するIL-10, IL-15, やTGF β , もHIV感染者では増加している。最後にCD8の機能不全としてHIVの貯蔵庫であるLNへのアクセスの低下がある。ナイーブCD8細胞がリンパ節high endothelial venules (HEVs).を介してリンパ節にホーミングするためにはL-selectin (CD62L) and LFA-1さらには近年CCR7があり、HIV感染症ではメモリーもナイーブもCCR7が減少していることも明らかになっている⁹⁾。これらより真にウイルスが増殖している部位にCD8細胞が到達できないことをも意味している。

新たな症候群 IRS

HAART治療により血中HIV量を検出限界以下にまで低下させ、CD4細胞数が増加し、免疫系の回復が見られる。しかしその過程でImmune Reconstitution syndrome (免疫再構築症候群, IRS)と呼ばれる炎症反応が生じる。症状は以前存在していた日和見感染症に類似の症状であり、恐らく病原体に対するメモリー機構が症状悪化に貢献しているのだと思われる¹⁰⁾。カリニ肺炎治療後にHAARTを開始し、2週間後にIRSを生じた症例では肺胞洗浄液中にカリニは存在しないが、CD4の増加とともに異形の活性化されたCD8細胞が多数検出されたという示唆に富む報告もある¹¹⁾。免疫細胞が病原体の非存在下で炎症を生じている新たな事実を示している。

参考文献

1) Kahn, J. O., Walker, B. D. (1998) Acute Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. N. Engl. J. Med. **339**, 33-39
 2) Linqi, Z., Leslie, R., Tian, H., Chris, C., Jian, Y., Wenjie, Y., Andrew, T., Marty, M., and David, D. H. (2002) Compartmentalization of Surface Envelope Glycopro-

- tein of Human Immunodeficiency Virus Type 1 during Acute and Chronic Infection. *J. Virol.* **76**, 9465–9473
- 3) Mangasarian, A. and Trono, D. (2001) In HIV gene products as manipulators of the immune system In *Retrovirus Immunology*. eds : Pantaleo, G. and Walker, B. D. pp109–123, Human Press NJ
 - 4) Zhang, L., Yu, W., He, T., Yu, J., Caffrey, R. E., Dalmaso, E. A., Fu, S., Pham, T., Mei, J., Ho, J. J., Zhang, W., Lopez, P., Ho, D. D. (2002) Contribution of Human α -Defensin-1, -2 and -3 to the Anti-HIV-1 Activity of CD 8 Antiviral Factor. *Science* **298**, 995–1000
 - 5) McCune, J. (2001) Th 4 dynamics of CD 4 T-cell depletion in HIV disease. *Nature* **410**, 974–979
 - 6) Steven, W., Zvi, G., Mark, D., Annette, O., David, A. P., Mark, C. & Richard, A. K. (2002) HIV preferentially infects HIV-specific CD 4 + T cells. *Nature* **417**, 95–98
 - 7) Hioe, C. E., Tuen, M., Chien, P. C. Jr., Jones, G., Ratto-Kim, S., Norris, P. J., Moretto W. J., Nixon, D. F., Gorny, M. K., Zolla-Pazner, S. (2001) Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 gp120 presentation to CD 4 T cells by antibodies specific for the CD 4 binding domain of gp120. *J. Virol.* **75**, 10950–10957
 - 8) Judy, L., Premlata, S., Manjunath, N. and Jan, A. (2001) Dressed to kill? A review of why antiviral CD 8 T lymphocytes fail to prevent progressive immunodeficiency in HIV-1 infection. *Blood* **98**, 1667–1677
 - 9) Okada, S., Kikuchi, M., Hasegawa, H., Ishikawa, M., Ohno, I., Kaku, M., Hattori, T. (2002) Delayed recovery of effector memory CD 4 + T cells by highly active antiretroviral therapy in a patient with HIV-1 infection. *Tohoku J. Exp. Med.* **196**, 213–218
 - 10) DeSimone, J. A., Pomerantz, R. J., Babinchak, T. J. (2000) Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann. Intern. Med.* **133**, 447–454
 - 11) Barry, S. M., Lipman, M. C., Deery, A. R., Johnson, M. A., Janosy, G. (2002) Immune reconstitution pneumonia following *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected subjects. *HIV Med.* **3**, 207–211